

博士(医学) 枝村 光浩

論文題目

Functional deficiency of MHC class I enhances LTP and abolishes LTD in the nucleus accumbens of mice

(主要組織適合遺伝子複合体クラス I の機能欠損はマウスの側坐核の LTP を亢進し LTD を消失する)

論文審査の結果の要旨

細胞性免疫に重要な働きを行う主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス I は、海馬など学習を担う場所でシナプス可塑性関連因子として働くことが示唆されている。申請者らは、報酬や学習を担う場所である側坐核のシナプス可塑性における MHC クラス I の関与の有無について検討した。

野生型マウス (WT) の側坐核ニューロンにおける MHC クラス I の発現を免疫染色によって検討した。細胞表面上の MHC クラス I が著しく減少する $\beta 2m^{-/-}$ ノックアウトマウス ($\beta 2m^{-/-}$) の側坐核ニューロンの電気生理学的解析を行った。コカイン (Coc) 反復投与による行動解析を行い、側坐核ニューロンにおける興奮性シナプス上の総 AMPA、GluR1 および GluR2 の密度を免疫電顕により解析した。

MHC クラス I が側坐核ニューロンに発現することを確認した。電気生理学的解析では、低頻度刺激による LTD が、 $\beta 2m^{-/-}$ では誘起されず、高頻度刺激による LTP が、 $\beta 2m^{-/-}$ では WT と比較して亢進していた。Coc 反復投与による行動解析では、 $\beta 2m^{-/-}$ -Coc 群では WT-Coc 群と比較して、薬物依存の指標である行動感作が著しく増加し、休薬後 14 日においても高いレベルの行動感作が維持されていた。休薬後 14 日の側坐核ニューロンにおいて、WT-Coc 群では GluR1 の密度の増加が認められたが、 $\beta 2m^{-/-}$ -Coc 群では総 AMPA、GluR1 および GluR2 の密度の増加が認められた。以上の結果から、 $\beta 2m^{-/-}$ では側坐核において、電気刺激および薬理的刺激によるシナプスの増強が WT より亢進し、また、電気刺激によるシナプスの減弱が消失することが証明された。

審査委員会は側坐核のシナプス可塑性に MHC クラス I が関与することを証明したことを高く評価した。以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 岩下 寿秀

副査 難波 宏樹 副査 矢尾 育子